

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-27008

(43)公開日 平成8年(1996)1月30日

(51)Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	P I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	ADS			
	ABB			
	ABC			
	ABF			
C 0 7 H 19/167				

審査請求 未請求 請求項の数6 OL (全 7 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-169788	(71)出願人	583030358 辻 邦郎 静岡県静岡市池田1375-11
(22)出願日	平成6年(1994)7月21日	(71)出願人	000113470 ポーラ化成工業株式会社 静岡県静岡市弥生町6番48号
		(72)発明者	辻 邦郎 静岡県静岡市池田1375-11
		(72)発明者	廣瀬 卓 神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1ポ ーラ化成工業株式会社横浜研究所内
		(74)代理人	弁理士 遠山 勉 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗体産生細胞抑制剤

(57)【要約】

【目的】 アレルギー性疾患や自己免疫疾患の原因となる生体の過剰対応反応を抑制する、とりわけ、抗体産生細胞の増殖を抑制する薬剤を提供すると共に、この抗体産生細胞抑制剤を配合することで、安全性が高く、十分な薬効を有するアレルギー性疾患治療薬、並びに自己免疫疾患治療薬を提供する。

【構成】 ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる1種又は2種以上を抗体産生細胞抑制剤とし、これを、アレルギー性疾患治療薬又は自己免疫疾患治療薬に配合する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる1種又は2種以上からなる抗体産生細胞抑制剤。

【請求項2】 前記ヌクレオシドがイノシンであることを特徴とする請求項1記載の抗体産生細胞抑制剤。

【請求項3】 前記ヌクレオチドがイノシン酸であることを特徴とする請求項1記載の抗体産生細胞抑制剤。

【請求項4】 請求項1～3のいずれか1項に記載の抗体産生細胞抑制剤を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬。

【請求項5】 皮膚外用剤であることを特徴とする請求項4記載のアレルギー性疾患治療薬。

【請求項6】 請求項1～3のいずれか1項に記載の抗体産生細胞抑制剤を有効成分として含有する自己免疫疾患治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は抗体産生細胞抑制剤及びアレルギー性疾患治療薬並びに自己免疫疾患治療薬に関し、詳しくは、ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる抗体産生細胞抑制剤及びこれを有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬並びに自己免疫疾患治療薬に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年、食生活を中心とするライフスタイルの変化に伴い、全身性エリテマトーデス、結節性動脈周囲炎、強皮症、皮膚筋炎、慢性関節リウマチ等の自己免疫疾患、あるいは、花粉症、枯草熱、アトピー性皮膚炎、遅延型接触皮膚炎等のアレルギー性疾患の罹患率が急増している。特に、花粉症については、3人に1人が罹患しているといわれる程、患者数は増大している。また、花粉症の原因となる植物についても、春の杉に留まらず、桐、楷、ブタクサ、セイタカアワダチソウと種類も増え、従って、季節も通年に亘るようになってきた。

【0003】 これらのアレルギー性疾患や自己免疫疾患は、抗体産生細胞等の人体における過剰対応がその原因であるとされている。例えば、自己免疫疾患には、多彩な自己抗体、自己抗原感作リンパ球の存在が確認されており、自己抗体単独、補体依存性、食細胞抗体性、キラー細胞依存性の反応のもとに組織障害を起こしていることも実験的に確かめられている。また、アレルギー性疾患も外部抗原に対する生体側の過剰防衛反応であり、抗体産生細胞等の過剰対応が原因であるとされている。

【0004】 この様なアレルギー性疾患や自己免疫疾患の治療には、従来より抗ヒスタミン剤やステロイド剤等の投与が対症療法的に行われてきた。しかしながら、これらの薬剤を用いても十分な効果は得られず、副作用が強い場合、又、長期連続投与できないため、その使用に

は大きな制限があった。そこで、アレルギー性疾患や自己免疫疾患に対する根本的治療の手段として、生体側の過剰対応を抑制する、例えば、抗体産生細胞の増殖を抑制する薬剤やそれを用いた治療方法の開発が強く望まれていた。

【0005】 また、花粉症など発症のタイミングが明かな疾患に対しては、生体の過剰対応を予防的に抑制することで発症を防ぐことも可能であり、このための有効な予防的治療手段の開発も望まれていた。

【0006】 一方、ヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチドの塩等が抗体産生細胞の増殖を抑制し、生体の過剰対応反応を抑制することは知られておらず、これらを、アレルギー性疾患や、自己免疫疾患の予防的治療や治療に用いた報告もない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、上記観点からなされたものであり、アレルギー性疾患や自己免疫疾患の原因となる生体の過剰対応反応を抑制する、とりわけ、抗体産生細胞の増殖を抑制する薬剤を提供すると共に、この抗体産生細胞抑制剤を配合することで、安全性が高く、十分な薬効を有するアレルギー性疾患治療薬、並びに自己免疫疾患治療薬を提供することを課題とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記課題を解決するために、過剰対応反応を抑制する物質を求めて、種々の物質を対象として抗体産生細胞抑制作用を指標にスクリーニングを重ね、鋭意研究を進めた結果、ヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチドの塩が抗体産生細胞の増殖を抑制して、過剰対応反応を抑制する作用を有することを見出し本発明を完成させた。

【0009】 すなわち本発明は、ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる1種又は2種以上からなる抗体産生細胞抑制剤、及びこれを有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬、並びに自己免疫疾患治療薬である。

【0010】 ここで、本明細書に用いるアレルギー性疾患治療薬、自己免疫疾患治療薬中の「治療」とは、症状を抑制もしくは低減させるための治療の他に、症状の発症を防ぐいわゆる予防的治療を含む概念として用いられる。

【0011】 以下、本発明について詳細に説明する。

【0012】 <1> 本発明の抗体産生細胞抑制剤

本発明の抗体産生細胞抑制剤は、ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる1種又は2種以上からなる。

【0013】 ここで、ヌクレオシドとは、核酸塩基と単糖類が結合した核酸類縁体であり、具体的には、イノシン、アデノシン、グアノシン等のプリンヌクレオシド、シチジン、チミジン、ウリジン等のピリミジンヌクレオ

シドが例示できる。更に、これ以外にも、シュードウリジンやツベルシジン等の変形ヌクレオシドも本発明の抗体産生細胞抑制剤として用いることが可能である。

【0014】ヌクレオチドは上記ヌクレオシドの糖鎖の水酸基の1個以上がリン酸とエステル結合したものであり、具体的には、イノシン酸、アデニル酸、グアニル酸、シチジル酸、チミジル酸、ウリジル酸等が挙げられる。ここで、ヌクレオシドにおいては、リン酸化される水酸基は、2'位、3'位、5'位の3箇所にあるので、上述のそれぞれのヌクレオチドについて3種類の異性体が存在する。イノシン酸を例に挙げれば、これらは、2'-イノシン酸、3'-イノシン酸、5'-イノシン酸の3種である。

【0015】ヌクレオチドには、また、上記エステル結合したリン酸に更にリン酸が結合したものもありヌクレオシドに結合したリン酸の数により、一リン酸化物、二リン酸化物、三リン酸化物等のヌクレオチドがある。例えば、上記イノシン酸とは、イノシン-リン酸のことであるが、そのイノシン酸のひとつイノシン-5'-一リン酸(5'-イノシン酸)に更にリン酸が結合したイノシン-5'-二リン酸、イノシン-5'-三リン酸等がある。

【0016】更に、本発明の抗体産生細胞抑制剤には、上記ヌクレオチドの塩を用いることも可能であるが、この様な塩としては、生理的に許容できる塩であれば特に限定はなく、例えば、ヌクレオチドとナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属との塩、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニウム、トリエチルアンモニウム、トリエタノールアンモニウム等のアンモニウムとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩等が挙げられる。

【0017】この様なヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチドの塩を用いて本発明の抗体産生細胞抑制剤は構成されるが、本発明においては、これらの1種を単独で用いてもよいし、2種以上を組み合わせて用いてもよい。また、これらの化合物のうち、本発明においては、イノシン、イノシン酸、イノシン酸の塩等が好ましく用いられる。尚、これらのヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチドの塩は、核酸類縁物質として生体内に存在しており、またこれらの化合物は何れも市販されているので、入手は容易である。

【0018】更に、これらのヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチドの塩は、上述のように核酸類縁物質で生体内に潤沢に存在しているため、その安全性が高いことは言うまでもない。

【0019】<2>本発明のアレルギー性疾患治療薬及び自己免疫疾患治療薬

本発明のアレルギー性疾患治療薬及び自己免疫疾患治療薬は、上記抗体産生細胞抑制剤の1種又は2種以上を有効成分として含有する。上記薬剤中における抗体産生細胞

抑制剤の作用は、アレルギー性疾患あるいは自己免疫疾患の原因とされる生体の過剰対応に關与する抗体産生細胞の増殖を抑制することである。

【0020】本発明のアレルギー性疾患治療薬及び自己免疫疾患治療薬の剤型は、特に限定されないが、一般に製剤上許容される無害の一種、あるいは数種のベヒクル、担体、賦形剤、結合剤、防腐剤、安定剤、矯味矯臭剤、コーティング剤、着色剤、糖衣剤、崩壊剤、増量剤、滑沢剤等と共に混和して、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水薬等の経口投与剤、軟膏剤、クリーム、ローション剤等の経皮投与剤、無菌溶液剤、懸濁液剤等の注射剤とすることができる。これらは、抗体産生細胞抑制剤として上記ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる1種又は2種以上を配合する以外は、従来公知の技術を用いて製造することができる。

【0021】例えば、上記抗体産生細胞抑制剤とコーンスターチ、ゼラチン等の結合剤、微晶性セルロース等の賦形剤、馬鈴薯デンプン、アルギン酸ナトリウム等の膨化剤、乳糖、ショ糖等の甘味剤等を、配剤して散剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤等の経口投与剤とすることができる。また、注射剤とする場合は、溶媒として注射用蒸留水、又はポリエチレングリコール等が使用され、あるいはこれに分散剤、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤、安定剤、防腐剤、抗酸化剤等を必要に応じて添加してもよい。

【0022】経皮投与剤とする場合には、ワセリン、流動パラフィン等の炭化水素類、ホホバ油、ミツロウ等のエステル類、オリーブ油、牛脂等のトリグリセライド類、セタノール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール類、ステアリン酸、ベヘン酸等の脂肪酸類、POE硬化ヒマシ油、ステアリン酸モノグリセライド等のノニオン界面活性剤類、石鹸、ラウリル硫酸ナトリウム等のアニオン性界面活性剤、ステアリルアンモニウムクロライド等のカチオン性界面活性剤、グリセリン、1,3-ブタンジオール等の多価アルコール類、ポリエチレングリコール、ヒアルロン酸等の保湿剤、パラベン類、グルコン酸クロルヘキシジン等の防腐剤、紫外線吸収剤、抗酸化剤等の安定剤等の任意成分とともに上記抗体産生細胞抑制剤を配剤すれば、軟膏、クリーム、ローション剤等を得ることができる。

【0023】また、同様に上記抗体産生細胞抑制剤を、通常、化粧品、医薬部外品等に配合される任意成分と共に配合して、過剰対応抑制作用を有する化粧品、医薬部外品等として用いることも可能である。

【0024】更に、これらの薬剤には、生体過剰対応反応に併発しがちな炎症、発赤を抑える消炎鎮痛剤等、他の薬効成分を各種目的に合わせて加えることも可能である。本発明のアレルギー性疾患治療薬あるいは自己免疫疾患治療薬の好適な適用量は、疾患の種類、症状、患者の年齢、性別、体重等により異なるが、成人1人1日当

たり、抗体産生細胞抑制剤の量として、注射薬で10～500mg、経口投与剤で20～1000mgである。更に好ましくは、注射剤で50～200mg、経口投与剤で100～300mgである。注射剤の投与方法としては、静脈内投与、動脈内投与、門脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、皮下投与等が例示できる。

【0025】また、経皮投与剤の適用量及び適用方法は、経皮投与剤の全量に対して抗体産生細胞抑制剤を0.1～10重量%含有させた薬剤を、1日数回一様に患部に塗布すればよい。更に、より好ましい抗体産生細胞抑制剤の含有量をいえば、1～5重量%である。尚、経皮投与剤の適応部位については、顔、手、足の露出部分にとどまらず、頭皮等の全身の皮膚に適用可能である。

【0026】

【作用】本発明の抗体産生細胞抑制剤は、抗体産生細胞の増殖を抑制することで、生体の過剰対応反応を抑制する作用を有する。以下に、本発明の抗体産生細胞抑制剤として、表1に示す各種のヌクレオシド、ヌクレオチド塩を用いた抗体産生細胞抑制作用の評価実験について述べる。

【0027】抗体産生細胞抑制作用の評価は、ジェルン(Jern)らが開発した溶血ブランク法(Science, 140, 405, 1963)に従って、脾細胞の抗体産生細胞数を計数する方法を用いた。

【0028】1群6匹づつ60週齢の老齢ddy系雄性マウス9群のうち1群にはコントロールとして生理食塩水を、他の8群には表1に示す各種ヌクレオシド、ヌクレオチド塩を5g/mLの濃度で含有する生理食塩水溶液を、1匹当たり0.5mLづつ腹腔内投与した。

【0029】その後、全マウスに $4 \times 10^8$ 個/mLの羊赤血球(SRBC)を0.25mLづつ投与し、感作させた。感作後1日目、2日目、3日目の計3回、全マウスに、感作前に投与したものと同一試験液を、感作前の投与と同様にして1匹当たり0.5mLづつ腹腔内投与した。

【0030】各試験液の腹腔内投与終了の翌日、各群のマウスの脾臓を摘出し、脾細胞中の抗体産生細胞をジェルンらの方法に準じて検出し、その細胞数を計測した。この計測結果を用いて、コントロール群の抗体産生細胞数からヌクレオシド、ヌクレオチド塩投与群の抗体産生細胞数を引いた値をコントロール群の抗体産生細胞数で除した値に100をかけた値を求め、これを抗体産生細胞抑制率として評価に用いた。尚、抗体産生細胞抑制率の計算に用いた各群の抗体産生細胞数は、各群6匹のマウスの平均値であった。結果を表1に示す。

【0031】

【表1】

抗体産生細胞抑制剤	抗体産生細胞抑制率(%)
イノシン	11
イノシン酸ナトリウム	29
チミジン	9
チミジル酸ナトリウム	13
アデノシン	9
アデニル酸ナトリウム	21
グアノシン	9
グアニル酸ナトリウム	14

【0032】この結果より、本発明の抗体産生細胞抑制剤であるヌクレオシド、ヌクレオチド塩等は抗体産生細胞の増殖を抑制していることがわかり、これにより、本発明の抗体産生細胞抑制剤が生体の過剰対応反応を抑制する作用を有するといえる。

【0033】更に、上記実験では、マウス1匹当たりのヌクレオシド、ヌクレオチド塩の投与量が極めて多かったにもかかわらず、異常を起こしたマウスは全くなく、本発明の抗体産生細胞抑制剤の安全性が高いことがわかる。

【0034】また、このような抗体産生細胞抑制剤を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬や自己免疫疾患治療薬は、その有効成分である上記ヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチド塩の優れた抗体産生細胞増殖抑制作用により、生体の過剰対応反応を抑制し、上述のような生体の過剰対応反応が原因とされる様々なアレルギー性疾患や自己免疫疾患の治療に対して有効に働くものである。

【0035】更に、アレルギー性疾患や自己免疫疾患のうちでも、特に花粉症など発症のタイミングが明かな疾患に対しては、上記薬剤の投与により、予め抗体産生細胞の増殖を抑制しておくことで、アレルギー原に対する生体の過剰対応を抑制することができ、結果としてその発症を防ぐという予防的治療の効果を持たせることも可能である。

【0036】

【実施例】以下に、本発明の抗体産生細胞抑制剤を含有するアレルギー性疾患治療薬及び自己免疫疾患治療薬の実施例を説明する。尚、以下に用いる配合量は全て重量部とする。

【0037】

【実施例1～6】 顆粒剤

表2の成分をグラッド造粒装置に秤込み、低速回転で混合した後、高速回転で水を噴霧しながら造粒し、40℃で48時間、送風乾燥した後、篩過して整粒し顆粒剤を得た。また、同様にして本発明の抗体産生細胞抑制剤を含有しない比較例の顆粒剤を製造した。

【0038】

【表2】

成 分	配 合 量 (重量部)						
	実 施 例						比較例
	1	2	3	4	5	6	1
イノシン	50	—	—	—	—	—	—
イノシン酸ナトリウム	—	30	—	—	—	—	—
グアノシン	—	—	50	—	—	—	—
チミジン	—	—	—	50	—	—	—
チミジル酸ナトリウム	—	—	—	—	50	—	—
ウリジン	—	—	—	—	—	50	—
乳糖	30	30	30	30	30	30	30
結晶セルロース	15	25	15	15	15	15	55
ヒドロキシアロギン酸ナトリウム	5	15	5	5	5	5	15

【0039】

【実施例7】 注射剤

表3に示す処方成分を攪拌可溶化させ、0.1μmのボアサイズのフィルターで濾過し滅菌して、アンプルに充填し注射剤を得た。

【0040】

【表3】

成 分	配合量(重量部)
イノシン酸ナトリウム	10.0
塩化ナトリウム	0.5
蒸留水	89.5

【0041】

【実施例8】 親水軟膏

表4に示す処方成分をニーダーで混練りし親水軟膏を得た。また、同様にして本発明の抗体産生細胞抑制剤を含有しない比較例の親水軟膏を製造した。

【0042】

【表4】

成 分	配 合 量 (重量部)	
	実施例8	比較例2
イノシン酸ナトリウム	5.00	—
白色ワセリン	23.75	25.0
ステアリルアルコール	19.00	20.0
プロピレングリコール	11.40	12.0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	3.80	4.0
モノステアリン酸グリセリン	0.95	1.0
メチルパラベン	0.095	0.1
プロピルパラベン	0.095	0.1
精製水	35.91	37.8

【0043】

【実施例9】 皮膚外用液剤

表5に示す処方成分を室温で攪拌可溶化し皮膚外用液剤を得た。

【0044】

【表5】

成 分	配合量(重量部)
イノシン酸ナトリウム	5
リン酸水素二カリウム	2
グリセリン	5
1, 3-ブタンジオール	5
塩化ベンザルコニウム	0. 1
精製水	82. 9

【0045】＜本発明のアレルギー性疾患治療薬の評価＞  
 上記実施例で得られた各種薬剤について、アトピー性

皮膚炎の罹患者及び花粉症の罹患者にそれぞれ実使用テストをしてもらい、アレルギー性疾患治療薬としての効果を評価した。

【0046】(1)アトピー性皮膚炎に対する効果  
 アトピー性皮膚炎に悩むパネラー20名を2つのグループに分け、一方のグループには実施例8で得られた親水軟膏を、もう一方のグループには比較例2の親水軟膏を、通常の方法でそれぞれ1ヶ月間使用してもらい、使用開始から1ヶ月後に症状の改善度についてアンケートで答えてもらった。結果を表6に示す。

【0047】

【表6】

アトピー性皮膚炎の改善度	アンケート回答人数	
	実施例8	比較例2
改 善 し た	5	2
変 わ ら な い	5	8
悪 化 し た	0	0

【0048】この結果より、本発明の生体産生細胞抑制剤を含有しない比較例の親水軟膏に比べて、本発明のアレルギー性疾患用の親水軟膏は、生体過剰対応反応が原因で起こる疾患の一つであるアトピー性皮膚炎の症状を改善する効果に優れていることがわかる。

【0049】(2)花粉症に対する効果  
 杉花粉症の罹患者20人を任意に10名づつ2つのグループに分け、一方のグループには実施例2で得られた顆

粒剤を、もう一方のグループには比較例1の顆粒剤をそれぞれ杉花粉の飛散する約1～2ヶ月前である2月より1ヶ月間1日1gづつ服用してもらい、その年の杉花粉の飛散時期が終わった後、花粉症の症状がどのような具合であったかをアンケートで答えてもらった。結果を表7に示す。

【0050】

【表7】

花粉症の改善度	アンケート回答人数	
	実施例2	比較例1
例年より軽かった	5	1
例年通り	4	7
例年より重かった	1	2

【0051】この結果より、本発明の生体産生細胞抑制剤を含有しない比較例の顆粒剤に比べて、本発明のアレルギー性疾患用の顆粒剤が、花粉症の発症を予防的に治療する効果に優れていることが明かである。

【0052】

【発明の効果】本発明の抗体産生細胞抑制剤は、抗体産

生細胞の増殖を抑制する作用を有し、生体過剰対応反応を抑制する上、安全性も高い。また、これを含有するアレルギー性疾患治療薬、自己免疫疾患治療薬は、これらの疾患を治療する効果、あるいは、これらの疾患を予防的に治療する効果を有すると共に、長期連続使用が可能である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 H 19/20				
(72) 発明者 平井 義和			(72) 発明者 八木 正喜	
神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1ポ			神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化	
ーラ化成工業株式会社横浜研究所内			成工業株式会社戸塚研究所内	
(72) 発明者 村松 宜江			(72) 発明者 福田 寿之	
神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1ポ			神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化	
ーラ化成工業株式会社横浜研究所内			成工業株式会社戸塚研究所内	
			(72) 発明者 稲岡 靖規	
			神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化	
			成工業株式会社戸塚研究所内	

**MACHINE-ASSISTED TRANSLATION (MAT):**

(19) 【発行国】 日本国特許庁 ( J P )	(19)[ISSUING COUNTRY] Japan Patent Office (JP)
(12) 【公報種別】 公開特許公報 ( A )	(12)[GAZETTE CATEGORY] Laid-open Kokai Patent (A)
(11) 【公開番号】 特開平 8-27008	(11)[KOKAI NUMBER] Unexamined Japanese Patent Heisei 8-27008
(43) 【公開日】 平成 8 年 ( 1 9 9 6 ) 1 月 3 0 日	(43)[DATE OF FIRST PUBLICATION] January 30, Heisei 8 (1996. 1.30)
(54) 【発明の名称】 抗体産生細胞抑制剤	(54)[TITLE OF THE INVENTION] Antibody-producing-cell inhibitor
(51) 【国際特許分類第 6 版】 A61K 31/70    ADS ABB ABC  ABF C07H 19/167 19/20	(51)[IPC INT. CL. 6] A61K 31/70    ADS ABB ABC  ABF C07H 19/167 19/20
【審査請求】    未請求	[REQUEST FOR EXAMINATION]    No
【請求項の数】    6	[NUMBER OF CLAIMS]    6
【出願形態】    O L	[FORM OF APPLICATION]    Electronic
【全頁数】    7	[NUMBER OF PAGES]    7



(21) 【出願番号】  
特願平 6-169788

(21)[APPLICATION NUMBER]  
Japanese Patent Application Heisei 6-169788

(22) 【出願日】  
平成 6 年 ( 1 9 9 4 ) 7 月 2 1  
日

(22)[DATE OF FILING]  
July 21, Heisei 6 (1994. 7.21)

(71) 【出願人】

(71)[PATENTEE/ASSIGNEE]

【識別番号】  
593030358

[ID CODE]  
593030358

【氏名又は名称】  
辻 邦郎

[NAME OR APPELLATION]  
Tsuji Kunio

【住所又は居所】

[ADDRESS OR DOMICILE]

(71) 【出願人】

(71)[PATENTEE/ASSIGNEE]

【識別番号】  
000113470

[ID CODE]  
000113470

【氏名又は名称】  
ポーラ化成工業株式会社

[NAME OR APPELLATION]  
Pola Chemical Industries, Inc.

【住所又は居所】

[ADDRESS OR DOMICILE]

(72) 【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】  
辻 邦郎

[NAME OR APPELLATION]  
Tsuji Kunio

【住所又は居所】

[ADDRESS OR DOMICILE]

(72) 【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】

[NAME OR APPELLATION]

廣瀬 卓

Hirose Taku

【住所又は居所】

[ADDRESS OR DOMICILE]

(72) 【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】

[NAME OR APPELLATION]

平井 義和

Hirai Yoshikazu

【住所又は居所】

[ADDRESS OR DOMICILE]

(72) 【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】

[NAME OR APPELLATION]

村松 宣江

Muramatsu Nobue

【住所又は居所】

[ADDRESS OR DOMICILE]

(72) 【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】

[NAME OR APPELLATION]

八木 正喜

Yagi Masaki

【住所又は居所】

[ADDRESS OR DOMICILE]

(72) 【発明者】

(72)[INVENTOR]



【氏名】  
福田 寿之

[NAME OR APPELLATION]  
Fukuda Toshiyuki

【住所又は居所】

[ADDRESS OR DOMICILE]

(72) 【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】  
稲岡 靖規

[NAME OR APPELLATION]  
Inaoka Yasunori

【住所又は居所】

[ADDRESS OR DOMICILE]

(74) 【代理人】

(74)[AGENT]

【弁理士】

[PATENT ATTORNEY]

【氏名又は名称】  
遠山 勉 (外2名)

[NAME OR APPELLATION]  
Touyama Tsutomu (other two persons)

(57) 【要約】

(57)[ABSTRACT OF THE DISCLOSURE]

【目的】

[PURPOSE]

アレルギー性疾患や自己免疫疾患の原因となる生体の過剰対応反応を抑制する、とりわけ、抗体産生細胞の増殖を抑制する薬剤を提供すると共に、この抗体産生細胞抑制剤を配合することで、安全性が高く、十分な薬効を有するアレルギー性疾患治療薬、並びに自己免疫疾患治療薬を提供する。

While providing the chemicals which inhibit the excess response reaction of the biological body leading to an allergic disease or an autoimmune disease and which divide and control multiplication of an antibody producing cell, it provides the allergic disease therapeutic agent with which safety is high and with which it has sufficient drug activity by mixing this antibody productivity cell inhibitor, and the autoimmune disease therapeutic agent.

## 【構成】

ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる1種又は2種以上を抗体産生細胞抑制剤とし、これを、アレルギー性疾患治療薬又は自己免疫疾患治療薬に配合する。

## 【CONSTITUTION】

Let the one or more chosen from the salt of a nucleoside, nucleotide, and nucleotide be an antibody-producing-cell inhibitor, It mixes this with the allergic disease therapeutic agent or the autoimmune disease therapeutic agent.

## 【特許請求の範囲】

## 【CLAIMS】

## 【請求項1】

ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる1種又は2種以上からなる抗体産生細胞抑制剤。

## 【CLAIM 1】

The antibody-producing-cell inhibitor which is made up of one or more chosen from the salt of a nucleoside, nucleotide, and nucleotide.

## 【請求項2】

前記ヌクレオシドがイノシンであることを特徴とする請求項1記載の抗体産生細胞抑制剤。

## 【CLAIM 2】

A antibody-producing-cell inhibitor of Claim 1, in which said nucleoside is the inosine.

## 【請求項3】

前記ヌクレオチドがイノシン酸であることを特徴とする請求項1記載の抗体産生細胞抑制剤。

## 【CLAIM 3】

A antibody-producing-cell inhibitor of Claim 1, in which said nucleotide is inosinic acid.

## 【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項に記載の抗体産生細胞抑制剤を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬。

## 【CLAIM 4】

Allergic disease therapeutic agent which contains the antibody-producing-cell inhibitor of any one of Claim 1-3 as an active ingredient.

## 【請求項5】

皮膚外用剤であることを特徴とする請求項4記載のアレルギー

## 【CLAIM 5】

It is an external preparation for skin.  
Allergic disease therapeutic agent of Claim 4

一性疾患治療薬。

characterized by the above-mentioned.

**【請求項 6】**

請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の抗体産生細胞抑制剤を有効成分として含有する自己免疫疾患治療薬。

**[CLAIM 6]**

Autoimmune disease therapeutic agent which contains the antibody-producing-cell inhibitor of any one of Claim 1-3 as an active ingredient.

**【発明の詳細な説明】**

**[DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION]**

**【0001】**

**[0001]**

**【産業上の利用分野】**

本発明は抗体産生細胞抑制剤及びアレルギー性疾患治療薬並びに自己免疫疾患治療薬に関し、詳しくは、ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる抗体産生細胞抑制剤及びこれを有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬並びに自己免疫疾患治療薬に関する。

**[INDUSTRIAL APPLICATION]**

This invention relates to an antibody-producing-cell inhibitor, the allergic disease therapeutic agent, and the autoimmune disease therapeutic agent.

Specifically, it is related with the antibody-producing-cell inhibitor chosen from the salt of a nucleoside, nucleotide, and nucleotide, the allergic disease therapeutic agent which contains this as an active ingredient, and the autoimmune disease therapeutic agent.

**【0002】**

**[0002]**

**【従来の技術】**

近年、食生活を中心とするライフスタイルの変化に伴い、全身性エリテマトーデス、結節性動脈周囲炎、強皮症、皮膚筋炎、慢性関節リウマチ等の自己免疫疾患、あるいは、花粉症、枯

**[PRIOR ART]**

In recent years, the disease person of allergic diseases, such as autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus, tuberosity periarteritis, scleroderma, dermatomyositis, and a rheumatoid arthritis, or hay fever, hay fever, an atopic dermatitis, and delayed type contact

草熱、アトピー性皮膚炎、遅延型接触皮膚炎等のアレルギー性疾患の罹患者が急増している。特に、花粉症については、3人に1人が罹患しているといわれる程、患者数は増大している。また、花粉症の原因となる植物についても、春の杉に留まらず、栂、檜、ブタクサ、セイタカアワダチソウと種類も増え、従って、季節も通年に亘るようになってきた。

**【0003】**

これらのアレルギー性疾患や自己免疫疾患は、抗体産生細胞等の人体における過剰対応がその原因であるとされている。例えば、自己免疫疾患には、多彩な自己抗体、自己抗原感作リンパ球の存在が確認されており、自己抗体単独、補体依存性、食細胞抗体性、キラー細胞依存性の反応のもとに組織障害を起こしていることも実験的に確かめられている。また、アレルギー性疾患も外部抗原に対する生体側の過剰防衛反応であり、抗体産生細胞等の過剰対応が原因であるとされている。

**【0004】**

このようなアレルギー性疾患や自

dermatitis, is increasing rapidly with a variation of the life style centering on eating habits.

In particular about hay fever, the number of patients is increasing, so that it is said that one per three person has fallen ill.

Moreover, also about the plant leading to hay fever, it does not stop at a spring Japanese cedar, but Kunugi, a camphor tree, a ragweed, and Solidago serotina and a kind also increase, therefore it also boils a season over the years and it has come to continue.

**[0003]**

It is supposed that the excess response in human bodies, such as an antibody producing cell, is these allergic diseases and autoimmune diseases that cause.

For example, the presence of a variegated autoantibody and the self-antigen sensitization lymphoid corpuscle being checked, and having started the tissue damage on the basis of the reaction of autoantibody independence, the complement dependent, phagocyte antibody property, and the killer cell dependence is also experimentally confirmed by the autoimmune disease.

Moreover, an allergic disease is also the excessive self-defense reaction by the side of the biological body with respect to an external antigen.

It is supposed that the excess response of an antibody producing cell etc. is the cause.

**[0004]**

The administration of an antihistamine, a

己免疫疾患の治療には、従来より抗ヒスタミン剤やステロイド剤等の投与が対症療法的に行われてきた。しかしながら、これらの薬剤を用いても十分な効果は得られず、副作用が強いため、又、長期連続投与できないため、その使用には大きな制限があった。そこで、アレルギー性疾患や自己免疫疾患に対する根本的治療の手段として、生体側の過剰対応を抑制する、例えば、抗体産生細胞の増殖を抑制する薬剤やそれを用いた治療方法の開発が強く望まれていた。

**【 0 0 0 5 】**

また、花粉症など発症のタイミングが明かな疾患に対しては、生体の過剰対応を予防的に抑制することで発症を防ぐことも可能であり、このための有効な予防的治療手段の開発も望まれていた。

**【 0 0 0 6 】**

一方、ヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチドの塩等が抗体産生細胞の増殖を抑制し、生体の過剰対応反応を抑制することは知られておらず、これらを、アレルギー性疾患や、自己免疫疾患の予防的治療や治療に用いた報告もない。

steroid, etc. has been conventionally performed for the treatment of such an allergic disease and an autoimmune disease in symptomatic treatment.

However, sufficient effect is not acquired even if it uses these chemicals, since the side reaction is strong, moreover

Since long-term continuous medication cannot be carried out, that usage had large limitation.

Then, as means of the fundamental treatment with respect to an allergic disease or an autoimmune disease, it controls the excess response by the side of a biological body, for example, development of the treatment method using the chemicals and that which control multiplication of an antibody producing cell was desired strongly.

**[0005]**

Moreover, the timing of onset, such as hay fever, is as follows to the clear illness.

It could also prevent onset by controlling the excess response of a biological body preclusively, and development of the effective prophylactic-treatment means for it was also desired.

**[0006]**

It is not known that the salt of a nucleoside, nucleotide, and nucleotide etc. will control multiplication of an antibody producing cell, and will, on the other hand, inhibit the excess response reaction of a biological body, and it does not have the report which used these for the prophylactic treatment and treatment of an allergic disease and an autoimmune disease,



either.

【0007】

[0007]

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記観点からなされたものであり、アレルギー性疾患や自己免疫疾患の原因となる生体の過剰対応反応を抑制する、とりわけ、抗体産生細胞の増殖を抑制する薬剤を提供すると共に、この抗体産生細胞抑制剤を配合することで、安全性が高く、十分な薬効を有するアレルギー性疾患治療薬、並びに自己免疫疾患治療薬を提供することを課題とする。

**[PROBLEM TO BE SOLVED BY THE INVENTION]**

This invention was made from the above-mentioned viewpoint.

While providing the chemicals which inhibit the excess response reaction of the biological body leading to an allergic disease or an autoimmune disease and which divide and control multiplication of an antibody producing cell, by mixing this antibody productivity cell inhibitor, safety is high and it makes into a problem to provide the allergic disease therapeutic agent which has sufficient drug activity, and the autoimmune disease therapeutic agent.

【0008】

[0008]

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するために、過剰対応反応を抑制する物質を求めて、種々の物質を対象として抗体産生細胞抑制作用を指標にスクリーニングを重ね、鋭意研究を進めた結果、ヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチドの塩が抗体産生細胞の増殖を抑制して、過剰対応反応を抑制する作用を有することを見出し本発明を完成させた。

**[MEANS TO SOLVE THE PROBLEM]**

In order to solve the above-mentioned problem, the present inventors calculated for the substance which inhibits excess response reaction, repeated the screening for the antibody-producing-cell inhibitory effect against the index for the various substance, and advanced research earnestly.

As a result, it discovered having the action which the salt of a nucleoside, nucleotide, and nucleotide controls multiplication of an antibody producing cell, and inhibits excess response reaction, and completed this invention.

【0009】

[0009]



すなわち本発明は、ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる1種又は2種以上からなる抗体産生細胞抑制剤、及びこれを有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬、並びに自己免疫疾患治療薬である。

**【0010】**

ここで、本明細書に用いるアレルギー性疾患治療薬、自己免疫疾患治療薬中の「治療」とは、症状を抑制もしくは低減させるための治療の他に、症状の発症を防ぐいわゆる予防的治療を含む概念として用いられる。

**【0011】**

以下、本発明について詳細に説明する。

**【0012】**

<1>本発明の抗体産生細胞抑制剤  
本発明の抗体産生細胞抑制剤は、ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる1種又は2種以上からなる。

**【0013】**

ここで、ヌクレオシドとは、核酸塩基と単糖類が結合した核酸類縁体であり、具体的には、イ

That is, this invention is the antibody-producing-cell inhibitor which is made up of one or more chosen from the salt of a nucleoside, nucleotide, and nucleotide, the allergic disease therapeutic agent which contains this as an active ingredient, and the autoimmune disease therapeutic agent.

**[0010]**

Here, it is used as concept including the so-called prophylactic treatment which prevents the onset of the symptom other than the treatment for controlling or reducing the symptom with the "treatment" in the allergic disease therapeutic agent which it uses for this specification, and the autoimmune disease therapeutic agent.

**[0011]**

Hereafter, it explains this invention in detail.

**[0012]**

The antibody-producing-cell inhibitor of <1> this invention

The antibody-producing-cell inhibitor of this invention is made up of one or more chosen from the salt of a nucleoside, nucleotide, and nucleotide.

**[0013]**

Here, a nucleoside is the nucleic-acid related substance which the nucleic acid base and the monosaccharide bonded.

ノシン、アデノシン、グアノシン等のプリンヌクレオシド、シチジン、チミジン、ウリジン等のピリミジンヌクレオシドが例示できる。更に、これ以外にも、シュードウリジンやツベルシジン等の変形ヌクレオシドも本発明の抗体産生細胞抑制剤として用いることが可能である。

Specifically, it can show pyrimidine nucleosides, such as purine nucleosides, such as inosine, adenosine, and guanosine, cytidine, thymidine, and uridine.

Furthermore, it can also use deformation nucleosides, such as a shoe dough lysine and tubercidin, as an antibody-producing-cell inhibitor of this invention besides this.

#### 【0014】

ヌクレオチドは上記ヌクレオシドの糖鎖の水酸基の1個以上がリン酸とエステル結合したものであり、具体的には、イノシン酸、アデニル酸、グアニル酸、シチジル酸、チミジル酸、ウリジル酸等が挙げられる。ここで、ヌクレオチドにおいては、リン酸化される水酸基は、2'位、3'位、5'位の3箇所にあるので、上述のそれぞれのヌクレオチドについて3種類の異性体が存在する。イノシン酸を例に挙げれば、これらは、2'-イノシン酸、3'-イノシン酸、5'-イノシン酸の3種である。

#### [0014]

One or more of the hydroxyl group of the sugar chain of the above-mentioned nucleoside formed ester bonds nucleotide with the phosphoric acid.

Specifically, inosinic acid, the adenylic acid, guanylic acid, the cytidylic acid, the thymidylic acid, the uridylic acid, etc. are mentioned.

Here, in a nucleoside, the hydroxyl group phosphorylated exists in three places, 2'-position, 3'-position, 5'-position, therefore, three kinds of isomers exist about each above-mentioned nucleotide.

If inosinic acid is mentioned as an example, these will be three kinds, 2'-inosinic acid, 3'-inosinic acid, and 5'-inosinic acid.

#### 【0015】

ヌクレオチドには、また、上記エステル結合したリン酸に更にリン酸が結合したものもありヌクレオチドに結合したリン酸の数により、一リン酸化物、二リン酸化物、三リン酸化物等のヌクレオチドがある。例えば、上

#### [0015]

Nucleotide, such as a monophosphate compound, a diphosphate compound, and a triphosphate compound, is one of nucleotide with the number of the phosphoric acid which some which the phosphoric acid furthermore bonded with the phosphoric acid which the above-mentioned ester bond made have, and

記イノシン酸とは、イノシンーリン酸のことであるが、そのイノシン酸のひとつイノシンー5'ーリン酸（5'ーイノシン酸）に更にリン酸が結合したイノシンー5'ー二リン酸、イノシンー5'ー三リン酸等がある。

was bonded with the nucleoside.

For example, the above-mentioned inosinic acid is an inosine monophosphate.

However, there exist inosine- 5'-2 phosphoric acid, inosine- 5'-3 phosphoric acid, etc. which the phosphoric acid furthermore bonded with the one inosine- 5'-1 phosphoric acid (5'-inosinic acid) of that inosinic acid.

#### 【0016】

更に、本発明の抗体産生細胞抑制剤には、上記ヌクレオチドの塩を用いることも可能であるが、このような塩としては、生理的に許容できる塩であれば特に限定はなく、例えば、ヌクレオチドとナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属との塩、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属との塩、アンモニウム、トリエチルアンモニウム、トリエタノールアンモニウム等のアンモニウムとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩等が挙げられる。

#### [0016]

Furthermore, although the salt of the above-mentioned nucleotide can also be used for the antibody-producing-cell inhibitor of this invention, if it is salt which can be accepted physiologically as such salt, there will be no limitation in particular, for example, salt with basic amino acids, such as salt with ammoniums, such as salt with alkaline-earth metal, such as salt of nucleotide and alkali metals, such as sodium, potassium, and lithium, magnesium, and calcium, an ammonium, a triethyl ammonium, and a tri ethanol ammonium, arginine, and a lysine, etc. will be mentioned.

#### 【0017】

このようなヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチドの塩を用いて本発明の抗体産生細胞抑制剤は構成されるが、本発明においては、これらの1種を単独で用いてもよいし、2種以上を組み合わせて用いてもよい。また、これらの化合物のうち、本発明

#### [0017]

The antibody-producing-cell inhibitor of this invention is comprised using the salt of such a nucleoside, nucleotide, and nucleotide.

However, in this invention, even if these use individually by 1 type, it is good, and it is sufficient to use in combination of 2 or more type.

Moreover, in this invention, the salt of the

においては、イノシン、イノシン酸、イノシン酸の塩等が好ましく用いられる。尚、これらのヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチドの塩は、核酸類縁物質として生体内に存在しており、またこれらの化合物は何れも市販されているので、入手は容易である。

**【0018】**

更に、これらのヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチドの塩は、上述のように核酸類縁物質で生体内に潤沢に存在しているため、その安全性が高いことは言うまでもない。

**[0018]**

Furthermore, since the salt of these nucleosides, nucleotide, and nucleotide exists plentifully by the nucleic-acid affinity substance as mentioned above in the living body, it is needless to say that that safety is high.

**【0019】**

<2>本発明のアレルギー性疾患治療薬及び自己免疫疾患治療薬

本発明のアレルギー性疾患治療薬及び自己免疫疾患治療薬は、上記抗体産生細胞抑制剤の1種又は2種以上を有効成分として含有する。上記薬剤中における抗体産生細胞抑制剤の作用は、アレルギー性疾患あるいは自己免疫疾患の原因とされる生体の過剰対応に関与する抗体産生細胞の増殖を抑制することである。

**[0019]**

Allergic disease therapeutic agent and autoimmune disease therapeutic agent of <2> this invention

The allergic disease therapeutic agent and autoimmune disease therapeutic agent of this invention contain the one or more of the above-mentioned antibody-producing-cell inhibitor as an active ingredient.

An action of the antibody-producing-cell inhibitor in the above-mentioned chemicals is controlling the multiplication of an antibody producing cell which participates in the excess response of a biological body set as the cause of an allergic disease or an autoimmune disease.

**【0020】****[0020]**

本発明のアレルギー性疾患治療薬及び自己免疫疾患治療薬の剤型は、特に限定されないが、一般に製剤上許容される無害の一種、あるいは数種のベヒクル、担体、賦形剤、結合剤、防腐剤、安定剤、矯味矯臭剤、コーティング剤、着色剤、糖衣剤、崩壊剤、増量剤、滑沢剤等と共に混和して、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水薬等の経口投与剤、軟膏剤、クリーム、ローション剤等の経皮投与剤、無菌溶液剤、懸濁液剤等の注射剤とすることができる。これらは、抗体産生細胞抑制剤として上記ヌクレオシド、ヌクレオチド及びヌクレオチドの塩から選ばれる1種又は2種以上を配合する以外は、従来公知の技術を用いて製造することができる。

**【0021】**

例えば、上記抗体産生細胞抑制剤とコーンスターチ、ゼラチン等の結合剤、微晶性セルロース等の賦形剤、馬鈴薯デンプン、アルギン酸ナトリウム等の膨化剤、乳糖、ショ糖等の甘味剤等を、配剤して散剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤等の経口投与剤とすることができる。また、注射剤とする場合は、溶媒として注射用蒸留水、又はポリエチレングリコール等が使用され、あ

Formulation of the allergic disease therapeutic agent of this invention, and the autoimmune disease therapeutic agent, although not limited in particular, it mixes with harmless 1 type generally accepted pharmacologically or several kinds of vehicles, a holder, the excipient, a binding agent, an antiseptic, a stabilizer, a flavoring agent, a coating agent, the tincture, a glycolyx agent, a disintegrator, a filler, a lubricant agent, etc., it can set it as injectable solutions, such as percutaneous administration agents, such as oral administration agents, such as a tablet, a powder, granule, capsule, and a liquid medicine, salve, cream, and lotion, a sterile solution agent, and a suspension agent.

It can manufacture these using a conventionally well-known technique other than mixing the one or more chosen from the salt of the above-mentioned nucleoside, nucleotide, and nucleotide as an antibody-producing-cell inhibitor.

**[0021]**

For example, it can make the medicine supply of the sweetening agents, such as expansion agents, such as the above-mentioned antibody-producing-cell inhibitor, excipient, such as binding agents, such as cornstarch and gelatin, and a microlith property cellulose, potato starch, and a sodium alginate, lactose, and a sucrose, etc., and can make them into oral administration agents, such as a powder, a tablet, granule, and capsule.

Moreover, when setting it as an injectable solution, the water for injection or

るいはこれに分散剤、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤、安定剤、防腐剤、抗酸化剤等を必要に応じて添加してもよい。

polyethyleneglycol is used as solvent, or it may add a dispersant, a buffer, a solubilizing agent, an isotonicity agent, a stabilizer, an antiseptic, an antioxidant, etc. as required to this.

#### 【0022】

経皮投与剤とする場合には、ワセリン、流動パラフィン等の炭化水素類、ホホバ油、ミツロウ等のエステル類、オリーブ油、牛脂等のトリグリセライド類、セタノール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール類、ステアリン酸、ベヘン酸等の脂肪酸類、POE硬化ヒマシ油、ステアリン酸モノグリセライド等のノニオン界面活性剤類、石鹼、ラウリル硫酸ナトリウム等のアニオン性界面活性剤、ステアリルアンモニウムクロライド等のカチオン性界面活性剤、グリセリン、1, 3-ブタンジオール等の多価アルコール類、ポリエチレングリコール、ヒアルロン酸等の保湿剤、パラベン類、グルコン酸クロルヘキシジン等の防腐剤、紫外線吸収剤、抗酸化剤等の安定剤等の任意成分とともに上記抗体産生細胞抑制剤を配剤すれば、軟膏、クリーム、ローション剤等を得ることができる。

#### [0022]

When setting it as a percutaneous administration agent, hydrocarbons, such as petrolatum and a liquid paraffin  
Triglyceride-s, such as ester, such as a jojoba oil and beeswax, olive oil, and beef tallow  
Higher alcohols, such as a cetanol and a behenyl alcohol  
Fatty acid, such as a stearic acid and behenic acid  
Nonionic surface active agents, such as POE hydrogenated castor oil and a stearic-acid monoglyceride  
Anionic surface active agents, such as soap and sodium lauryl sulfate, cationic surface active agents, such as a stearyl ammonium chloride, polyhydric alcohols, such as glycerol and 1,3- butanediol  
Moisturizers, such as polyethyleneglycol and a hyaluronic acid, antiseptics, such as parabens and a chlorhexidine gluconate, arbitrary component, such as stabilizers, such as a ultraviolet absorber and an antioxidant  
If the medicine supply of the above-mentioned antibody-producing-cell inhibitor is made, it can obtain the salve, cream, the lotion, etc.

#### 【0023】

また、同様にして上記抗体産生細胞抑制剤を、通常、化粧品、

#### [0023]

Moreover, it can mix the above-mentioned antibody-producing-cell inhibitor with the

医薬部外品等に配合される任意成分と共に配合して、過剰対応抑制作用を有する化粧品、医薬部外品等として用いることも可能である。

**【0024】**

更に、これらの薬剤には、生体過剰対応反応に併発しがちな炎症、発赤を抑える消炎鎮痛剤等、他の薬効成分を各種目的に合わせて加えることも可能である。本発明のアレルギー性疾患治療薬あるいは自己免疫疾患治療薬の好適な適用量は、疾患の種類、症状、患者の年齢、性別、体重等により異なるが、成人1人1日当たり、抗体産生細胞抑制剤の量として、注射薬で10～500mg、経口投与剤で20～1000mgである。更に好ましくは、注射剤で50～200mg、経口投与剤で100～300mgである。注射剤の投与方法としては、静脈内投与、動脈内投与、門脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、皮下投与等が例示できる。

**【0025】**

また、経皮投与剤の適用量及び適用方法は、経皮投与剤の全量

arbitrary component ordinarily mixed with cosmetics, a quasi-drug, etc. similarly, and can also use as the cosmetics which have an excess response inhibitory effect, a quasi-drug, etc.

**[0024]**

Furthermore, according to the various objectives, it can also add other drug components, such as inflammation which tends to be concurred with for overbiological-body response reaction, and an anti-inflammatory agent which restrains redness, to these chemicals.

The suitable dose of the allergic disease therapeutic agent of this invention or the autoimmune disease therapeutic agent changes with the kind of illness, the symptom, a patient's age, sex, body weights, etc.

It is 20 - 1000 mg in 10 - 500 mg, and an oral administration agent at an injection as a quantity of adult 1 person 1 sunny and an antibody-producing-cell inhibitor.

More preferably, it is 100 - 300 mg in 50 - 200 mg, and an oral administration agent at an injectable solution.

As the administration method of an injectable solution, it can show an intravenous administration, the administration in an artery, an intraportal administration, an intraperitoneal administration, an intramuscular administration, a subcutaneous administration, etc.

**[0025]**

Moreover, the dose and the application method of a percutaneous administration agent should

に対して抗体産生細胞抑制剤を 0.1～10重量%含有させた薬剤を、1日数回一様に患部に塗布すればよい。更に、より好ましい抗体産生細胞抑制剤の含有量をいえば、1～5重量%である。尚、経皮投与剤の適応部位については、顔、手、足の露出部分にとどまらず、頭皮等の全身の皮膚に適用可能である。

just apply to Mr. several-times 1 the chemicals which contained the antibody-producing-cell inhibitor 0.1 to 10weight% to the whole quantity of a percutaneous administration agent on the 1st at an affected region.

Furthermore, if the content of a more preferable antibody-producing-cell inhibitor is mentioned, it will be 1 to 5 weight%.

In addition, about the adaptive part of a percutaneous administration agent, it does not remain in a face, a hand, and the exposed part of a leg, but can apply to the skin of the whole body, such as a scalp.

#### 【0026】

##### 【作用】

本発明の抗体産生細胞抑制剤は、抗体産生細胞の増殖を抑制することで、生体の過剰対応反応を抑制する作用を有する。以下に、本発明の抗体産生細胞抑制剤として、表1に示す各種のヌクレオシド、ヌクレオチド塩を用いた抗体産生細胞抑制作用の評価実験について述べる。

#### [0026]

##### [OPERATION]

The antibody-producing-cell inhibitor of this invention is controlling multiplication of an antibody producing cell, and has the action which inhibits the excess response reaction of a biological body.

Below, it describes various kinds of nucleosides shown in Table 1, and evaluation experiment of the antibody-producing-cell inhibitory effect using nucleotide salt as an antibody-producing-cell inhibitor of this invention.

#### 【0027】

抗体産生細胞抑制作用の評価は、ジェルン (Jern) らが開発した溶血ブランク法 (Science, 140, 405, 1963) に従って、脾細胞の抗体産生細胞数を計数する方法を用いた。

#### [0027]

Evaluation of an antibody-producing-cell inhibitory effect used the method of counting the number of antibody producing cells of a spleen cell according to the hemolysis plaque method (Science, 140, 405, 1963) which Jern (Jern) and others developed.



**【0028】**

1群6匹づつ60週齢の老齢 d d y 系雄性マウス9群のうち1群にはコントロールとして生理食塩水を、他の8群には表1に示す各種ヌクレオシド、ヌクレオチド塩を5 g/mLの濃度で含有する生理食塩水溶液を、1匹当たり0.5 mLづつ腹腔内投与した。

**[0028]**

Six per group  
 Inside of 9 groups of 60 week-old old age ddy system male mice  
 In 1 group  
 It is the physiological saline as control, to another 8 groups, it intraperitoneally administered the various nucleosides shown in Table 1, and every 0.5 mL per animal of physiological-saline solutions which contain nucleotide salt by concentration of 5 g/mL.

**【0029】**

その後、全マウスに $4 \times 10^8$ 個/mLの羊赤血球(SRBC)を0.25 mLづつ投与し、感作させた。感作後1日目、2日目、3日目の計3回、全マウスに、感作前に投与したのと同じ試験液を、感作前の投与と同様に1匹当たり0.5 mLづつ腹腔内投与した。

**[0029]**

After that, it administers 0.25 mL (SRBC) of mutton erythrocytes of  $4 \times 10^8$  / mL at a time to all mice, and made it sensitize.  
 It intraperitoneally administered every 0.5 mL per animal of the same test solution as what was administered before the sensitization like the administration before a sensitization to all mice a total of 3 times of the first day, second day, and third day after a sensitization.

**【0030】**

各試験液の腹腔内投与終了の翌日、各群のマウスの脾臓を摘出し、脾細胞中の抗体産生細胞をジェルンらの方法に準じて検出し、その細胞数を計測した。この計測結果を用いて、コントロール群の抗体産生細胞数からヌクレオシド、ヌクレオチド塩投与群の抗体産生細胞数を引いた値をコントロール群の抗体産生細胞数で除した値に100をか

**[0030]**

It extracted spleen of the mouse of each group, detected the antibody producing cell in a spleen cell according to the method of jern and others, and measured that number of cell on the next day of the intraperitoneal-administration completion of each test solution.  
 It calculated the value which applied 100 to the value which divided the value which subtracted the number of antibody producing cells of a nucleoside and a nucleotide salt administration group from the number of antibody producing

けた値を求め、これを抗体産生細胞抑制率として評価に用いた。尚、抗体産生細胞抑制率の計算に用いた各群の抗体産性細胞数は、各群6匹のマウスの平均値であった。結果を表1に示す。

cells of a control group with the number of antibody productivity cell of a control group using this measured result, and used for evaluation by making this into an antibody-producing-cell control rate.

In addition, the number of antibody productivity cell of each group used for calculation of an antibody-producing-cell control rate was the average value of the mouse of each six groups. A result is shown in Table 1.

【0031】

[0031]

【表1】

[TABLE 1]

抗体産生細胞抑制剤	抗体産生細胞抑制率(%)
イノシン	11
イノシン酸ナトリウム	29
チミジン	9
チミジル酸ナトリウム	13
アデノシン	9
アデニル酸ナトリウム	21
グアノシン	9
グアニル酸ナトリウム	14

Antibody-producing-cell inhibitor

Antibody-producing-cell control percentage (%)

Inosine

Inosinic acid sodium

Thymidine

Thymidylic-acid sodium

Adenosine

Adenylic acid sodium

Guanosine

Guanylic acid sodium

**【 0 0 3 2 】**

この結果より、本発明の抗体産生細胞抑制剤であるヌクレオシド、ヌクレオチド塩等は抗体産生細胞の増殖を抑制していることがわかり、これにより、本発明の抗体産生細胞抑制剤が生体の過剰対応反応を抑制する作用を有するといえる。

**[0032]**

From this result, it can say that the nucleoside which is the antibody-producing-cell inhibitor of this invention, nucleotide salt, etc. have a controlling-multiplication of antibody producing cell side loan, and the action to which the antibody-producing-cell inhibitor of this invention inhibits the excess response reaction of a biological body by this.

**【 0 0 3 3 】**

更に、上記実験では、マウス1匹当たりのヌクレオシド、ヌクレオチド塩の投与量が極めて多かったにもかかわらず、異常を起こしたマウスは全くなく、本発明の抗体産生細胞抑制剤の安全性が高いことがわかる。

**[0033]**

Furthermore, in the above-mentioned experiment, although there were very many nucleosides per mouse and dosages of nucleotide salt, there is no mouse which started abnormalities and it turns out that the safety of the antibody-producing-cell inhibitor of this invention is high.

**【 0 0 3 4 】**

また、このような抗体産性抑制剤を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬や自己免疫疾患治療薬は、その有効成分である上記ヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチド塩の優れた抗体産性細胞増殖抑制作用により、生体の過剰対応反応を抑制し、上述のような生体の過剰対応反応が原因とされる様々なアレルギー性疾患や自己免疫疾患の治療に対して有効に働くものである。

**[0034]**

Moreover, by the antibody productivity cell growth inhibitory effect which was excellent in the above-mentioned nucleoside which is that active ingredient, nucleotide, and nucleotide salt, the allergic disease therapeutic agent which contains such an antibody productivity inhibitor as an active ingredient, and the autoimmune disease therapeutic agent inhibit the excess response reaction of a biological body, and work effectively to the treatment of the various allergic diseases and the autoimmune disease by which excess response reaction of the above biological bodies is set as



a cause.

#### 【0035】

更に、アレルギー性疾患や自己免疫疾患のうちでも、特に花粉症など発症のタイミングが明かな疾患に対しては、上記薬剤の投与により、予め抗体産生細胞の増殖を抑制しておくことで、アレルギー原に対する生体の過剰対応を抑制することができ、結果としてその発症を防ぐという予防的治療の効果を持たせることも可能である。

#### [0035]

Furthermore, the timing of onset, such as hay fever, is as follows to the clear illness also among an allergic disease or an autoimmune disease in particular.

By administration of the above-mentioned chemicals, by controlling multiplication of the antibody productivity cell beforehand, it can control the excess response of the biological body with respect to an allergy field, and can also give the effect of the prophylactic treatment of preventing that onset as a result.

#### 【0036】

##### 【実施例】

以下に、本発明の抗体産生細胞抑制剤を含有するアレルギー性疾患治療薬及び自己免疫疾患治療薬の実施例を説明する。尚、以下に用いる配合量は全て重量部とする。

#### [0036]

##### [EXAMPLES]

Below, it explains the Example of the allergic disease therapeutic agent containing the antibody-producing-cell inhibitor of this invention, and the autoimmune disease therapeutic agent.

In addition, all the blending quantities that it uses for below are taken as weight part.

#### 【0037】

##### 【実施例 1～6】

##### 顆粒剤

表2の成分をグラッド造粒装置に秤込み、低速回転で混合した後、高速回転で水を噴霧しながら造粒し、40℃で48時間、送風乾燥した後、篩過して整粒し顆粒剤を得た。また、同様に

#### [0037]

##### [EXAMPLE 1-6]

##### Granule

It is a balance lump to a "GRAD" granulator about the component of Table 2, after mixing by low speed rotation, it granulates spraying water by a high velocity revolution, after making ventilation dryness at 40 degrees C for 48 hours, it made the sieving, and it made the

して本発明の抗体産生細胞抑制  
剤を含有しない比較例の顆粒剤  
を製造した。

grading and obtained the granule.

Moreover, it manufactured the granule of  
Comparative Example which does not contain  
the antibody-producing-cell inhibitor of this  
invention similarly.

【0038】

[0038]

【表 2】

[TABLE 2]

成 分	配 合 量 (重量部)						
	実 施 例						比較例
	1	2	3	4	5	6	1
イノシン	50	—	—	—	—	—	—
イノシン酸ナトリウム	—	30	—	—	—	—	—
グアノシン	—	—	50	—	—	—	—
チミジン	—	—	—	50	—	—	—
チミジル酸ナトリウム	—	—	—	—	50	—	—
ウリジン	—	—	—	—	—	50	—
乳糖	30	30	30	30	30	30	30
結晶セルロース	15	25	15	15	15	15	55
ヒドロキシプロピルセルロース	5	15	5	5	5	5	15

Component

Blending quantity (weight-part)

Example

Comparative Example

Inosine

Inosinic acid sodium

Guanosine

Thymidine

Thymidylic-acid sodium

Uridine

Lactose

Crystalline cellulose  
 Hydroxypropyl methylcellulose

【0039】

[0039]

【実施例7】

[EXAMPLE 7]

注射剤

Injectable solution

表3に示す処方成分を攪拌可溶化させ、0.1  $\mu$  のポアサイズのフィルターで濾過し滅菌して、アンプルに充填し注射剤を得た。

It makes the churning solubilization of the prescription component shown in Table 3.

It filtrates and sterilizes with the filter of the pore size of 0.1 micron, it filled the ampoule and obtained the injectable solution.

【0040】

[0040]

【表3】

[TABLE 3]

成 分	配合量(重量部)
イノシン酸ナトリウム	10.0
塩化ナトリウム	0.5
蒸留水	89.5

Component

Blending quantity (weight-part)

Inosinic acid sodium

Sodium chloride

Distilled water



【0041】

[0041]

## 【実施例 8】

親水軟膏

表 4 に示す処方成分をニーダーで混練りし親水軟膏を得た。また、同様にして本発明の抗体産生細胞抑制剤を含有しない比較例の親水軟膏を製造した。

## [EXAMPLE 8]

Hydrophilic ointment

It mixed with the kneader the prescription component shown in Table 4, and obtained the hydrophilic ointment.

Moreover, it manufactured the hydrophilic ointment of Comparative Example which does not contain the antibody-producing-cell inhibitor of this invention similarly.

【0042】

[0042]

【表 4】

[TABLE 4]

成 分	配 合 量 (重量部)	
	実施例 8	比較例 2
イノシン酸ナトリウム	5.00	—
白色ワセリン	23.75	25.0
ステアリルアルコール	19.00	20.0
プロピレングリコール	11.40	12.0
オレキシル硬化ヒマシ油 60	3.80	4.0
モノステアリン酸カリウム	0.95	1.0
メチルパラベン	0.095	0.1
プロピルパラベン	0.095	0.1
精製水	35.91	37.8

Component

Blending quantity (weight-part)

Example 8

Comparative Example 2

Inosinic acid sodium

White vaseline

Stearyl alcohol

Propylene glycol  
 Polyoxyethylene hydrogenated castor oil 60  
 Glyceryl monostearate  
 methyl paraben  
 Propylparaben  
 Pure water

【0043】

[0043]

【実施例 9】

[EXAMPLE 9]

皮膚外用液剤

Skin external liquid agent

表 5 に示す処方成分を室温で攪拌可溶化し皮膚外用液剤を得た。

It made the churning solubilization of the prescription component shown in Table 5 at room temperature, and obtained the skin external liquid agent.

【0044】

[0044]

【表 5】

[TABLE 5]

成 分	配合量(重量部)
イノシン酸ナトリウム	5
リン酸水素二カリウム	2
グリセリン	5
1, 3-ブタンジオール	5
塩化ベンザルコニウム	0. 1
精製水	82. 9

Component

Blending quantity (weight-part)

Inosinic acid sodium

Dipotassium hydrogenphosphate





Glycerol

1,3- butanediol

Benzalkonium chloride

Pure water

**【0045】**

<本発明のアレルギー性疾患治療薬の評価>上記実施例で得られた各種薬剤について、アトピー性皮膚炎の罹患者及び花粉症の罹患者にそれぞれ実使用テストをしてもらい、アレルギー性疾患治療薬としての効果を評価した。

**[0045]**

<Evaluation of the allergic disease therapeutic agent of this invention>

About the various chemicals obtained in the above-mentioned Example, I had the disease person of an atopic dermatitis, and the disease person of hay fever each do a real usage test, and it evaluated the effect as allergic disease therapeutic agent.

**【0046】**

(1) アトピー性皮膚炎に対する効果

アトピー性皮膚炎に悩むパネラー20名を2つのグループに分け、一方のグループには実施例8で得られた親水軟膏を、もう一方のグループには比較例2の親水軟膏を、通常の方法でそれぞれ1ヶ月間使用してもらい、使用開始から1ヶ月後に症状の改善度についてアンケートで答えてもらった。結果を表6に示す。

**[0046]**

(1) The effect with respect to an atopic dermatitis

It divides into two groups 20 panelists who worry about an atopic dermatitis, and I had the hydrophilic ointment of Comparative Example 2 each used for another group for one month by the usual method, and had the hydrophilic ointment obtained by one group in Example 8 reply to it by a questionnaire about the improvement rate of the symptom one month after the beginning of using.

A result is shown in Table 6.

**【0047】**

**[0047]**

**【表6】**

**[TABLE 6]**

アトピー性皮膚炎の改善度	アンケート回答人数	
	実施例 8	比較例 2
改 善 し た	5	2
変 わ ら な い	5	8
悪 化 し た	0	0

The improvement factor of an atopic dermatitis

Questionnaire reply number

Example 8

Comparative Example 2

It has improved.

It does not change.

It aggravated.

【 0 0 4 8 】

この結果より、本発明の生体産生細胞抑制剤を含有しない比較例の親水軟膏に比べて、本発明のアレルギー性疾患用の親水軟膏は、生体過剰対応反応が原因で起こる疾患の一つであるアトピー性皮膚炎の症状を改善する効果に優れていることがわかる。

[0048]

This result shows that the hydrophilic ointment for the allergic diseases of this invention is superior in the effect of improving the symptom of the atopic dermatitis which is one of the illness from which overbiological-body response reaction occurs owing to compared with the hydrophilic ointment of Comparative Example which does not contain the biological-body production cell inhibitor of this invention.

【 0 0 4 9 】

(2) 花粉症に対する効果  
杉花粉症の罹患者 20 人を任意に 10 名づつ 2 つのグループに

[0049]

(2) The effect with respect to hay fever  
After it divides 20 disease persons of hay fever into every ten-person two groups arbitrarily, I

分け、一方のグループには実施例 2 で得られた顆粒剤を、もう一方のグループには比較例 1 の顆粒剤をそれぞれ杉花粉の飛散する約 1 ～ 2 ヶ月前である 2 月より 1 ヶ月間 1 日 1 g ずつ服用してもらい、その年の杉花粉の飛散時期が終わった後、花粉症の症状がどのような具合であったかをアンケートで答えてもらった。結果を表 7 に示す。

had every 1g of granule obtained by one group in Example 2 per taken day for one month from February which it is about one to two months before cedar pollen each scatters the granule of Comparative Example 1 in another group, and the scattering stage of the cedar pollen of that year finished, I had it answer by a questionnaire what kind of condition the symptom of hay fever was.

A result is shown in Table 7.

【 0 0 5 0 】

[0050]

【表 7】

[TABLE 7]

花粉症の改善度	アンケート回答人数	
	実施例 2	比較例 1
例年より軽かった	5	1
例年通り	4	7
例年より重かった	1	2

The improvement factor of hay fever

Questionnaire reply number

Example 2

Comparative Example 1

It was lighter than the ordinary year.

Ordinary year passage

It was heavier than the ordinary year.

**【0051】**

この結果より、本発明の生体産生細胞抑制剤を含有しない比較例の顆粒剤に比べて、本発明のアレルギー性疾患用の顆粒剤が、花粉症の発症を予防的に治療する効果に優れていることが明かである。

**[0051]**

It is clearer than this result that the granule for the allergic diseases of this invention is superior in the effect which treats onset of hay fever preclusively compared with the granule of Comparative Example which does not contain the biological-body production cell inhibitor of this invention.

**【0052】****【発明の効果】**

本発明の抗体産生細胞抑制剤は、抗体産生細胞の増殖を抑制する作用を有し、生体過剰対応反応を抑制する上、安全性も高い。また、これを含有するアレルギー性疾患治療薬、自己免疫疾患治療薬は、これらの疾患を治療する効果、あるいは、これらの疾患を予防的に治療する効果を有すると共に、長期連続使用が可能である。

**[0052]****[ADVANTAGE OF THE INVENTION]**

When it has the action which controls multiplication of an antibody producing cell and overbiological-body response reaction is inhibited, the safety of the antibody-producing-cell inhibitor of this invention is also high.

Moreover, the allergic disease therapeutic agent containing this and the autoimmune disease therapeutic agent can carry out a long-term continuous duty while having the effect which treats these illness, or the effect which treats these illness preclusively.

## **THOMSON DERWENT TERMS AND CONDITIONS**

*Thomson Derwent shall not in any circumstances be liable or responsible for the completeness or accuracy of any Derwent translation and will not be liable for any direct, indirect, consequential or economic loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation by any customer.*

Derwent Information Ltd. is part of The Thomson Corporation

Please visit our website:

["THOMSONDERWENT.COM"](http://THOMSONDERWENT.COM) (English)

["WWW.DERWENT.CO.JP"](http://WWW.DERWENT.CO.JP) (Japanese)